

Lebererkrankungen durch Arzneimittel und Toxine

Definition: Akut oder chronisch verlaufende Lebererkrankung als Folge einer Toxin- oder Arzneimittelreaktion.

Häufigkeit: Verantwortlich für 50% aller fulminanten Leberversagen sowie 20-40% aller stationär behandelten Hepatitiden bei Patienten >50 Jahre.

Pathogenese:

1. **Obligate Leberschädigung (selten):** Die Leberschädigung tritt nach kurzer Latenz **dosisabhängig** ein und ist damit **vorhersehbar**. Beispiel: Dosisabhängige Bildung von Sauerstoffradikalen bei der Paracetamolintoxikation.
2. **Fakultative Leberschädigung (häufig):** Die Leberschädigung tritt nach unterschiedlicher Latenz **dosisunabhängig** ein und ist damit **nicht vorhersehbar**. Zwei Formen der fakultativen Leberschädigung sind bekannt:
 - a. **Metabolische Idiosynkrasie:** Ursache: 1. Genetische Polymorphismen der Biotransformation von Medikamenten (z.B. langsame Acetylierung) 2. Hemmung oder Induktion von Enzymen (z.B. CyP450-System) durch Medikamente oder Alkohol.
 - b. **Immunologisch bedingte Idiosynkrasie:** Als Ursache dieser **Hypersensibilitätsreaktion** wird folgender Mechanismus angenommen: Das Medikament oder sein Metabolit bindet als Hapten an ein Protein (z.B. Cytochrom P450 Isoenzym CYP 2CD). Hierdurch entsteht ein **Neoantigen**, welches eine Autoantikörperbildung mit nachfolgender Entzündungsreaktion auslöst. Typisch für diese Form der Leberschädigung ist eine begleitende Eosinophilie mit eosinophilen Infiltraten im Lebergewebe sowie der Nachweis spezifischer Autoantikörper (**Tabelle 1**).

Klinisches Bild und Diagnose: Leberschäden durch Medikamente und Toxine präsentieren sich klinisch und histologisch wie akute oder chronische Lebererkrankungen anderer Genese. Die Diagnose einer medikamentös-toxischen Leberschädigung basiert deshalb auf dem Ausschluss anderer Ursachen in Kombination mit den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien. Schwierig ist die Beurteilung bei Einnahme mehrerer Medikamente, begleitendem Alkoholabusus oder Vorliegen einer Hepatopathie anderer Genese. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Verlaufsformen mit Leberenzym erhöhungen bis hin zum fulminanten Leberversagen (**Tabelle 2**). Typische histologische Befunde sind für eine Auswahl von Medikamenten in **Tabelle 3** zusammengefasst. In seltenen Fällen induzieren Medikamente biliäre (**Tabelle 4**) oder vaskuläre Schäden (**Tabelle 5**) bzw. Lebertumore (**Tabelle 6**). Eine Übersicht der Leberschäden durch Naturtoxine und pflanzliche Mittel findet sich in den **Tabellen 7 und 8**.

Therapie: Absetzen der verdächtigen Medikamente. Bei protrahierten Verläufen einer Hypersensibilitätsreaktion ist eine temporäre Behandlung mit Steroiden zu erwägen. Bei fulminantem Leberversagen mit infauster Prognose LTX mit höchster Dringlichkeit.

Tabelle 1 Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen: Diagnostische Kriterien

- Ausschluss anderer Lebererkrankungen
- Auftreten 1-12 Wochen nach Beginn der Medikamenteneinnahme
- Rasche Rückbildung nach Absetzen der Medikamente
- Erneutes Auftreten der Lebererkrankung nach Reexposition
- Alter > 50 Jahre
- Einnahme verschiedener Medikamente
- Einnahme eines bekannten hepatotoxischen Medikamentes
- Nachweis spezifischer Autoantikörper: anti-LKM-2, anti-CyP1A2, anti-CyP2E1
- Nachweis toxischer Blut-Medikamenten-Spiegel (z. B. Paracetamol)
- Histologie: Mikrovesikuläre Steatose, eosinophile Infiltrate, zentrilobuläre Nekrosen, Granulome

Tabelle 2 Arzneimittel mit potenziell letal verlaufender Hepatitis

Allopurinol	Enfluran	Pemolin
Amiodaron	Erythromycin	Phenylbutazon
Captopril	Ethacrynsäure	Phenytoin
Carbamazepin	Halothan	Piroxicam
Carbimazol	Hydralazin	Probenecid
Chlorpromazin	Imipramin	Propylthiouracil
Cimetidin	Indometacin	Sulfamethoxazole
Clarithromycin	Isoniazid	Sulfasalazin
Dacarbazin	Ketoconazol	Sulfonamide
Dantrolen	Minocyclin	Tetracyclin
Didanosin	α -Methyldopa	Valproinsäure
Dihydralazin	Nicotinsäure	Zindovudin
Disulfiram	Paracetamol	

HEPATOLOGIE LEBERERKRANKUNGEN DURCH ARZNEIMITTEL U. TOXINE

Tabelle 3 Leberschäden durch Arzneimittel

Arzneimittel	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Zirrhose
Abacavir					+	
Acarbose	+					
Acetylsalicylsäure	+	+	+	+	+	
Aciclovir	+	+				
Acipimox				+		
Ajmalin	+			+		+
Albendazol		+				
Allopurinol	+		+			
Amiodaron		+			+	+
Amitriptylin	+	+		+		
Amoxicillin	+		+			
Amphotericin B	+	+				
Ampicillin		+				
Antikonzeptiva	+			+		+
Asparaginase					+	
Azathioprin	+			+		+
Azithromycin				+		
Barbiturate	+	+		+		
Benosilat		+				
Benoxaprofen		+				
Benozdiazepine		+				
Buprenorphin		+				
Busulfan				+		
Candesartan				+		
Captopril	+			+		
Carbamazepin	+	+	+	+		
Carbenoxolon		+				
Carbimazol	+	+	+		+	
Carmustin		+				
β-Carotin					+	
Celecoxib		+				
Cephalosporine	+		+	+		
Chinidin		+	+	+		
Chlorambucil	+			+		+
Chloramphenicol		+		+		
Chlordiazepoxid	+	+				
Chloroquin	+					
Chlorpromazin	+	+	+	+		+
Chlortalidon	+			+		
Ciclosporin	+					

Arzneimittel	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Zirrhose
Cimetidin	+	+				
Ciprofloxacin	+	+		+		
Cisplatin	+				+	
Clarithromycin				+		
Clavulansäure	+		+	+		
Clindamycin		+				
Clofibrat			+			
Clomethiazol		+				+
Clopidogrel		+				
Cloxacillin	+					
Clozapin	+	+	+			
Colchizin		+				
Co-trimoxazol	+			+		
Cromoglicinsäure		+				
Cyclophosphamid		+				
Cyproteron		+				
Cytarabin		+				
Dacarbazin	+					
Dactinomycin		+		+		
Dantrolen	+	+				+
Dapson	+					
Daunorubicin		+				
Desipramin		+				
Dextropropoxyphen				+		
Diazepam	+	+	+			
Diclofenac	+	+	+	+		
Dicloxacillin				+		
Didanosin	+	+			+	
Diethylstilbestrol		+				
Dihydralazin	+	+	+	+	+	
Diltiazem		+	+			
Disopyramid	+	+				
Disulfiram	+	+				
Doxorubicin	+	+		+		
Efavirenz		+				
Eisensulfat		+				+
Enalapril	+	+		+		
Enfluran		+				
Enoxacin	+					
Erythromycin	+	+				

HEPATOLOGIE LEBERERKRANKUNGEN DURCH ARZNEIMITTEL U. TOXINE

Tabelle 3 Leberschäden durch Arzneimittel

Arzneimittel	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Zirrhose
Etacrynsäure	+	+				
Ethambutol	+					
Ethinylestradiol	+	+				
Famotidin		+				
Fenofibrat		+				+
Flucloxacillin	+					
Fluconazol		+				
Flucytosin		+				
Fluoxetin		+				
Fluphenazin	+			+		
Flurazepam	+	+			+	
Flutamid		+		+		
Glibenclamid	+			+		
Gliclazid	+					
Glucocorticoesteroid			+			
Griseofulvin	+			+		
Haloperidol	+			+		+
Halothan	+	+	+		+	+
Heparin			+	+		
Hydralazin	+		+			
Hydrochlorothiazid	+	+	+			
Ibuprofen					+	
Idoxuridin				+		
Imipramin	+	+		+		
Indinavir		+			+	
Indometacin	+	+			+	
Infliximab	+					
Interferone		+	+		+	
Iproniazid	+	+		+		
Irbesartan					+	
Isoniazid	+	+	+	+	+	+
Itraconazol		+				
Ketoconazol	+	+				
Ketoprofen	+					
Lamivudin		+				
Lamotrigin		+				
Leflunomid		+				
Lisinopril	+	+	+	+		
Losartan		+				
Lovastatin	+					

Arzneimittel	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Zirrhose
Mebendazol		+				
Megestrolacetat				+		
Mercaptopurin	+	+		+		+
Mesalazin				+		
Mestranol	+					
Metformin	+			+		
Methotrexat	+	+			+	+
Methoxyfluran	+	+		+		
Methyldopa	+	+	+		+	+
Methyltestosteron		+		+		+
Metoprolol		+				
Metronidazol	+					
Minocyclin		+				
Mirtazapin				+		
Mithramycin		+			+	
Montelukast		+				
Naproxen		+			+	
Natriumperchlorat		+				
Nevirapin		+				
Nicotinsäure	+	+	+			
Nifedipin	+			+		
Nitrofurantoin	+	+	+	+		+
Nizatidin		+				
Norethandrolon	+					
Norfloxacin	+		+			
Nortriptylin		+		+		
Nystatin	+			+		
Ofloxacin	+					
Omeprazol		+				
Oxacillin	+	+	+	+	+	
Oxymetholon	+			+		
Oxyphenbutazon		+	+			
Papaverin	+		+	+		
Paracetamol	+	+			+	+
Paroxetin		+				
Pemolin		+				
Penicillamin	+					
Penicillin	+	+	+			+
Pentamidin		+				
Perazin	+					

HEPATOLOGIE LEBERERKRANKUNGEN DURCH ARZNEIMITTEL U. TOXINE

Tabelle 3 Leberschäden durch Arzneimittel

Arzneimittel	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Zirrhose
Perhexilin	+				+	+
Perphenazin	+	+				
Phenacetin	+			+		
Phenazon	+					
Phenformin				+		
Phenprocoumon	+	+				
Phenylbutazon	+	+	+			+
Phenytoin	+	+	+			
Pioglitazon	+					
Piperacillin	+					
Piroxicam	+					
Prajmaliumbitartrat	+		+	+		
Pravastatin		+				
Probenecid		+				
Procainamid	+		+			
Procarbacin	+		+	+		
Promazin	+			+		
Promethazin	+					
Propafenon	+					
Propoxyphen	+					
Propranolol		+				
Propylthiouracil		+	+	+	+	
Proteaseinhibitoren		+				
Protionamid		+		+		
Pyrazinamid		+			+	
Pyrimethamin		+				
Ramipril	+			+		
Ranitidin	+	+				
Repaglinid		+				
Reserpin				+		
Rifampicin	+	+		+	+	
Ritonavir		+				
Rosiglitazon			+			
Rosuvastatin		+				
Roxithromycin	+	+		+		

Arzneimittel	Hepatitis mit Cholestase	Hepatitis ohne Cholestase	granulomatöse Hepatitis	Cholestase	Verfettung	Zirrhose
Saquinavir		+				
Sertralin		+				
Simvastatin		+				
Sirolimus		+				
Spirolacton	+	+			+	
Stavudin	+				+	
Sulfadiazin		+				
Sulfamethoxazol	+		+			
Sulfasalazin	+	+	+		+	+
Sulfonamide	+	+	+	+		+
Sulindac	+	+			+	
Tamoxifen				+		
Terbinafin				+		
Testosteron		+		+		
Tetrabamat		+				
Tetracyclin	+	+		+	+	
Thiamazol		+		+	+	
Thioguanin	+					
Thioridazin				+		
Ticlopidin	+			+		
Tolbutamid	+		+	+		+
Tranylcypromin					+	
Triazolam	+	+				
Trichlormethiazid			+			
Trifluoperazin	+			+		
Trimethadion	+	+		+		
Trimethoprim	+					
Valproinsäure	+	+	+	+	+	
Venlafaxin		+				
Verapamil	+	+	+	+		
Vitamin A					+	+
Warfarin				+		
Ximelagratan		+				
Zidovudin		+			+	

Tabelle 4 Medikamenten- induzierte Cholangitis

Neutrophile Cholangitis		
Allopurinol	Chlorthiazid	Hydralazin
Chlorpromazin	Flucloxacillin	Sulindac
Lymphozytäre Cholangitis		
Ajmalin	Chlorthiazid	Phenylbutazon
Allopurinol	Diazepam	Phenytoin
Amitriptylin	Dicloxacillin	Piroxicam
Amoxicillin- Clavulansäure	Erythromycin	Sulfonharnstoffe
Ampicillin	Flucloxacillin	Tetracycline
Azathioprin	Haloperidol	Thiabendazol
Carbamazepin	Imipramin	Tolbutamid
Chlorpromazin	Methyltestosteron	

Tabelle 5 Vasculäre Leberschäden durch Medikamente

Arzneimittel	Peliosis hepatis	Venoocclusive disease	Budd-Chiari-Syndrom	Vaskulitis
Adriamycin		+		
Allopurinol				+
Antikonzeptiva	+		+	
Azathioprin	+		+	
Carmustin			+	
Chlorambucil			+	
Chlorthiazol				+
Cisplatin		+		
Cyclophosphamid			+	
Cytarabin			+	
Dacarbazin			+	
Danazol	+	+		
Daunorubicin	+		+	
Diethylstilbestrol	+			
Fluoxymesteron	+			

Arzneimittel	Peliosis hepatis	Venoocclusive disease	Budd-Chiari-Syndrom	Vaskulitis
Furadantin	+			
Glucocorticoide	+			
6- Mercaptopurin	+	+		
Methotrexat	+			
Methyltestosteron	+		+	
Penicillin				+
Phenylbutazon				+
Phenytoin				+
Sulfonamide				+
Tamoxifen	+			
Thioguanin			+	
Valproinsäure			+	
Vinblastin		+	+	
Vincristin		+		
Vitamin A	+			

Tabelle 6 Medikamenten- induzierte Neubildungen der Leber

Arzneimittel	FNH	Leberzelladenom	Leberzellkarzinom	Cholangiokarzinom	Angiosarkom
Antikonzeptiva	+	+	+	+	+
Barbiturate	+				
Clofibrat	+				
Cytarabin		+			
Dacarbazin		+			
Daunorubicin		+			
Diethylstilbestrol			+		+
Fluoxymesteron			+		+
Isoniazid				+	
Methandrostenolon		+	+		
Methotrexat			+		+
Methyldopa				+	
Methyltestosteron		+	+		
Nitrofurantoin	+				
Oxymetholon		+	+		
Testosteron		+			+
Tetrabamat					+

Tabelle 7 Lebererkrankungen durch Naturtoxine

Toxin	Herkunft	Erkrankung
Aflatoxin B ₁	Aspergillus flavus	Hepatitis, Steatose, Cholestase, primäres Leberzellkarzinom
α-Amanitin	Knollenblätterpilz	Massive Gastroenteritis mit nachfolgender Hepatopathie, oft fulminant verlaufend
Cereulid	Bacillus cereus	Fulminantes Leberversagen
Cocain	Erythroxolon coca	Akute Hepatitis
Gyromitrin	Lorchel	Massive Gastroenteritis mit nachfolgender Hepatopathie, ggf. hepatisches Koma, meist weniger fulminant verlaufend als beim α-Amanitin
Microcystin	Cyanobakterien	Akute Hepatitis

Tabelle 8 Toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel

Pflanze	Lateinische Bezeichnung	Toxische Leberschäden
Atractylis	<i>Atractylis gummifera</i>	akute Hepatitis
Baldrian	<i>Valeriana officinalis</i>	akute Hepatitis chronische Hepatitis Leberzirrhose
Bärlapp	<i>Lycopodium serratum</i>	akute Hepatitis Leberzirrhose
Beinwell syn. Komfrey	<i>Symphytum officinale</i>	Budd-Chiari-Syndrom
Black cohosh	<i>Cimicifuga racemosa</i>	fulminantes Leberversagen
Borretsch	<i>Borage officinalis</i>	Budd-Chiari-Syndrom
<i>Breyria officinalis</i>	<i>Breyria officinalis</i>	akute Hepatitis
<i>Cassia siamea</i>	<i>Cassia siamea</i>	akute Hepatitis Cholestase
Chaparral syn. Creosot-Busch	<i>Larrea tridentata</i>	akute Hepatitis chronische Hepatitis
Chaso Onshido		akute Hepatitis fulminantes Leberversagen
Fenchelholzbaum	<i>Sassafras albidum</i>	akute Hepatitis
Germander	<i>Teuricum chamaedrys</i>	akute Hepatitis chronische Hepatitis Leberzirrhose
Heliotrop syn. Vanilleblume, syn. Sonnenwende	<i>Heliotropium species</i>	Budd-Chiari-Syndrom
Helmkraut	<i>Scutellaria species</i>	akute Hepatitis chronische Hepatitis
Impila	<i>Callilepsis laureola</i>	akute Hepatitis
Kreuzkraut syn. Greiskraut	<i>Senecio species</i>	Budd-Chiari-Syndrom
Maulbeerbaum	<i>Monus species</i>	akute Hepatitis, Cholestase
Meerträubchen	<i>Ephedra californica</i>	akute Hepatitis
Minze	<i>Mentha species</i>	akute Hepatitis
Mistel	<i>Viscum album</i>	akute Hepatitis chronische Hepatitis

Tabelle 8 Toxische Leberschäden durch pflanzliche Mittel

Pflanze	Lateinische Bezeichnung	Toxische Leberschäden
Noni	Morinda citrifolia	akute Hepatitis
Poleiminze	Mentha pulegium	akute Hepatitis
Rasseldose	Crotalaria species	Budd-Chiari-Syndrom
Rauschpfeffer syn. Kawapfeffer	Piper methysticum	akute Hepatitis
Rhamnus syn. Frangula syn. Kreuzdorn syn. Faulbaum	Cascara sagrada	akute Hepatitis Cholestase
Schöllkraut	Chelidonium majus	akute Hepatitis
Senna	Cassia angustifolia	akute Hepatitis
Süßholz	Glycyrrhiza glabra	Cholestase
Vogelleimdistel		akute Hepatitis